

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Miocardiomatia Hipertrófica não Sarcomérica – casos clínicos

Pedro Miguel Cacaís Rua Azevedo

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Miocardiopatia Hipertrófica não Sarcomérica – casos clínicos

Pedro Miguel Cacaís Rua Azevedo

Orientado por:

Prof. Doutor Luís Miguel da Rocha Lopes

MARÇO'17

RESUMO

A miocardiopatia hipertrófica é uma patologia em que há hipertrofia miocárdica não causada por patologia hipertensiva, valvular ou outras situações que decorrem com aumento de pós-carga. A miocardiopatia hipertrófica não sarcomérica, tratada neste trabalho, não é causada por mutações em proteínas do sarcómero.

Uma das causas da miocardiopatia hipertrófica é a doença de Fabry, doença genética multissistémica com hereditariedade ligada ao cromossoma X, que resulta de uma mutação no gene que codifica a enzima α -galactosidase, originando uma acumulação intracelular de globotriaosilceramida. A nível cardíaco, este fenómeno leva a aumento da espessura miocárdica, com consequente disfunção diastólica, arritmias e perturbações da condução. É apresentado o caso clínico de um doente assintomático do ponto de vista cardiovascular, referindo apenas hipohidrose e uma ligeira proteinúria, a quem foi detectado num ecocardiograma uma hipertrofia do septo interventricular *de novo* aos 65 anos. Após realização de vários exames auxiliares de diagnóstico, foi-lhe detectada uma mutação genética associada à variante cardíaca da doença de Fabry.

Outra causa para este fenótipo é a amiloidose, cujas manifestações resultam da deposição de proteínas insolúveis resistentes à proteólise. Trata-se de uma doença multissistémica que, quando atinge o coração, leva ao aumento da espessura miocárdica, a perturbações da condução e a fibrose. É apresentado o caso clínico de um doente que foi diagnosticado com amiloidose, associada a uma mutação no gene da transtirretina, após início de seguimento por palpitações. O ecocardiograma mostrou hipertrofia miocárdica, com ventrículos de dimensões normais, dilatação auricular e hipertensão pulmonar e na ressonância magnética cardíaca foi detectada fibrose extensa do miocárdio.

Palavras-chaves: miocardiopatia hipertrófica, doença de Fabry, amiloidose, transtirretina, globotriaosilceramida

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy is a disease in which there is myocardial hypertrophy, not caused by hypertensive, valvular or other conditions associated with increased overload. Non-sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, which is the subject of this work, is not caused by mutations in sarcomeric proteins.

Fabry's disease is one possible cause of hypertrophic cardiomyopathy. It is a multisystemic genetic disease with X-linked inheritance, that is a result of a mutation in the gene coding for the α -galactosidase enzyme, originating an intracellular accumulation of globotriaosylceramide. On a cardiac level, this phenomenon increases the myocardial thickness, with a consequent diastolic dysfunction, arrhythmias and conduction disturbances. It is presented a case report of a patient with no cardiovascular symptoms, only stating hypohidrosis and mild proteinuria, in whom it was detected a *de novo* asymmetric interventricular septal hypertrophy at 65 years of age. Following several diagnostic investigations, a genetic mutation associated to a cardiac variant of Fabry's disease was detected.

Another cause is amyloidosis, in which the manifestations are a result of the deposition of insoluble proteins, resistant to proteolysis. It is a multisystem disease, which, when targets the heart, increases the myocardial thickness, causes conduction disturbances and fibrosis. It is presented a case report of a patient that was diagnosed with amyloidosis associated with a mutation in the transthyretin gene, after starting follow-up for palpitations. The echocardiogram showed myocardial hypertrophy, with normal-sized ventricles, atrial enlargement and pulmonary hypertension and in the cardiac magnetic resonance extensive myocardial fibrosis was detected.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, Fabry's disease, amyloidosis, transthyretin, globotriaosylceramide

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
INTRODUÇÃO.....	5
CASO CLÍNICO 1	6
CASO CLÍNICO 2	13
DISCUSSÃO.....	18
<i>Etiologia e patogénese</i>	18
<i>Manifestações clínicas</i>	21
<i>Exames Complementares de Diagnóstico</i>	24
<i>Terapêutica</i>	30
CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

α -Gal A – α -galactosidase A

AE – Aurícula Esquerda

AIT – Acidente Isquémico Transitório

AV – Auriculoventricular

AVC – Acidente Vascular Cerebral

bpm – Batimentos por Minuto

DPD - 3,3-difosfo-1,2-ácido propanodicarboxílico

DRC – Doença Renal Crónica

ECG – Electrocardiograma

HTA – Hipertensão Arterial

HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda

IVSd – Espessura do Septo Interventricular na diástole

ORL – Otorrinolaringologia

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (Reacção de Polimerização em Cadeia)

PSAP – Pressão Sistólica na Artéria Pulmonar

RM – Ressonância Magnética

S3 – Terceiro Som Cardíaco

S4 – Quarto Som Cardíaco

TTR – Transtirretina

INTRODUÇÃO

Miocardiopatia significa doença do miocárdio caracterizada por anomalia na estrutura e/ou função do músculo cardíaco, sem que haja doença coronária, hipertensiva, valvular ou congénita suficiente para ser a causa destas alterações.¹ Mais concretamente, a miocardiopatia hipertrófica é uma patologia em que há hipertrofia do músculo cardíaco na ausência de condições anómalas de sobrecarga.¹

Na presença de miocardiopatia hipertrófica, importa distinguir as formas sarcoméricas, de transmissão autossómica dominante, causadas por mutações em genes codificantes das proteínas do sarcómero das causas não sarcoméricas. Estas podem ser doenças infiltrativas, de acumulação, sindromáticas, entre outras, que causam hipertrofia miocárdica.¹

Neste trabalho serão apresentados dois casos clínicos de miocardiopatia hipertrófica não sarcomérica, com etiologias distintas.

No primeiro caso, a miocardiopatia surgiu no contexto de doença de Fabry, doença genética ligada ao cromossoma X, com uma prevalência de 1:117.000 indivíduos², que resulta num défice de actividade da enzima α -galactosidase A e na consequente acumulação celular de glicoesfingolípidos, entre os quais a globotriaosilceramida. Este fenómeno desencadeia mecanismos inflamatórios e neuro-hormonais que levam a necrose tecidual, podendo ter complicações não só cardíacas, mas também noutros sistemas de órgãos.^{2,3}

O segundo caso clínico é o de um doente com hipertrofia ventricular esquerda secundária a amiloidose hereditária associada à transtirretina. Esta doença genética autossómica dominante leva à produção de uma proteína de conformação anormal, insolúvel, que se deposita em vários tecidos e origina lesão tecidual, podendo envolver o sistema cardiovascular, nervoso, urinário e digestivo.⁴

Posteriormente à apresentação dos casos, será feita uma revisão teórica destas duas patologias.

CASO CLÍNICO 1

Doente de 66 anos, sexo masculino, caucasiano, casado e com 2 filhos, técnico de manutenção, natural e residente na Guarda.

O doente foi encaminhado para consulta de miocardiopatias no Hospital Garcia de Orta para estudo de hipertrofia ventricular esquerda.

Tratava-se de um doente com antecedentes pessoais de hipertensão arterial (HTA), medicado com bisoprolol 5 mg/dia e dislipidemia, medicado com rosuvastatina 10 mg/dia. Do ponto de vista cirúrgico, o doente tinha sido submetido há cerca de 36 anos a intervenção ortopédica do joelho esquerdo e há cerca de 20 anos a timpanoplastia do ouvido direito. Era ex-fumador, desde há cerca de 8 anos.

Do ponto de vista da história familiar, o pai do doente tinha um diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, tendo falecido aos 63 anos de causa desconhecida e a sua mãe tinha antecedentes de linfoma não Hodgkin e patologia cardíaca que o doente não sabia especificar, tendo falecido aos 86 anos. O doente negava história de morte súbita na família ou outra patologia cardiovascular.

Relativamente a sintomas, o doente negava sintomatologia cardiovascular, nomeadamente episódios anteriores de síncope, precordialgia, palpitações, edema, dispneia, dispneia paroxística nocturna e ortopneia.

Ao exame objectivo, o doente tinha uma auscultação cardiopulmonar normal, sem extra-sons ou sopros, sem fúrvores de estase ou outras alterações significativas. Ao exame abdominal, não havia evidência de hepatomegália, ascite ou refluxo hepatojugular e o doente não apresentava edemas periféricos. Não se objectivaram alterações ao exame físico de outros órgãos ou sistemas, nomeadamente na pele.

Foi realizado um electrocardiograma (ECG) que mostrou bradicardia sinusal, frequência cardíaca de 44 batimentos por minuto (bpm), critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda ($R-V5 + S-V2 = 3,8 \text{ mV}$), uma perturbação inespecífica da condução intraventricular e onda Q patológica em aVL (*figura 1*).

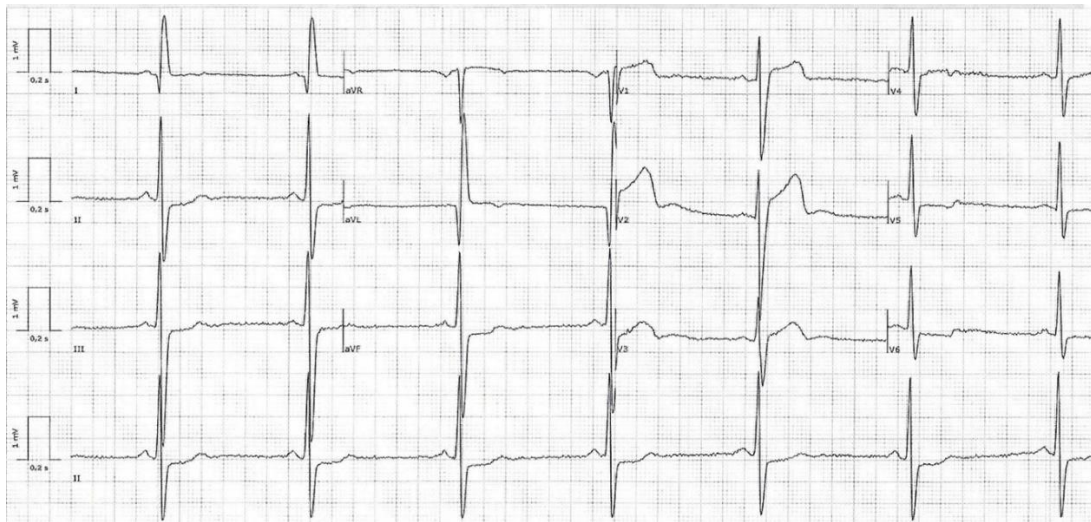


Figura 1 – Electrocardiograma realizado a Maio de 2015

Posteriormente, realizou um Holter de 24 horas, que mostrou ritmo sinusal, com uma frequência cardíaca média de 61 bpm (mínimo 38 bpm, máximo 105 bpm), com 12 sístoles prematuras auriculares e 27 sístoles prematuras ventriculares.

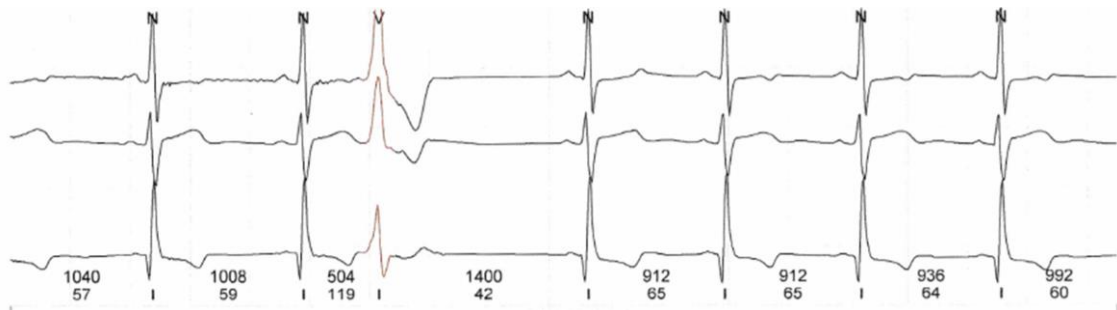


Figura 2 – Traçado de Holter de 24 horas, revelando uma sístole prematura ventricular (V)

O doente era portador de um ecocardiograma transtorácico de Junho de 2010, realizado aos 60 anos no contexto do seguimento da hipertensão arterial em consulta de Cardiologia particular na Guarda, que mostrava a aurícula esquerda (AE) e a raiz da aorta com dimensões normais e o ventrículo esquerdo não dilatado e com paredes de espessura normal (septo interventricular = 10 mm; parede posterior = 7 mm). A válvula mitral apresentava os folhetos espessados, sendo as restantes válvulas normais (*figura 3*).



Figura 3 – Ecocardiograma realizado em Junho de 2010, corte de paraesternal eixo longo em 2D (esquerda) e medições realizadas em modo M (direita)

Em 2015 o doente realizou novo ecocardiograma (*figura 4*), tendo revelado uma hipertrofia moderada do septo interventricular basal e mediano (espessura máxima do septo interventricular = 15 mm), com uma ligeira hipertrofia dos restantes segmentos, uma dilatação auricular ligeira (aurícula direita = aurícula esquerda = 22 cm²), sendo as restantes cavidades de dimensões normais. O ecocardiograma revelou boa função sistólica biventricular e também um ligeiro espessamento da válvula aórtica, com insuficiência ligeira. Foi detectada ainda uma razão E/A 0,78 e uma média razão E/e' = 12,71, correspondendo a disfunção diastólica ligeira-moderada.

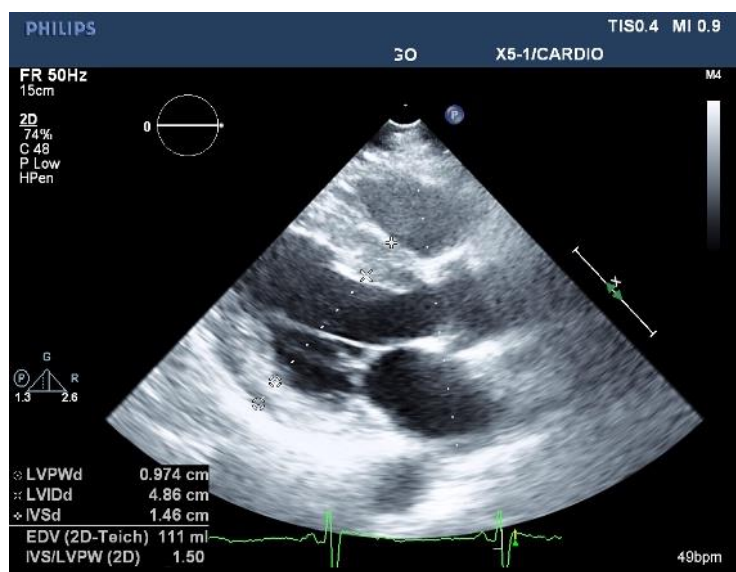


Figura 4 – Ecocardiograma realizado em Junho de 2015, plano de paraesternal eixo longo em 2D, incluindo medições. IVSd – Espessura do septo interventricular na diástole

Foi depois realizada uma ressonância magnética (RM) cardíaca (*figura 5*), que revelou dilatação do ventrículo esquerdo (relação do volume ventricular esquerdo com a área de superfície corporal = 102 mL/m^2 , normal entre 60 e 95 mL/m^2), com hipertrofia assimétrica dos segmentos basal ($13\text{-}14 \text{ mm}$ de espessura) e médio ($15\text{-}17 \text{ mm}$) do septo interventricular, tendo as restantes paredes uma espessura normal e não havendo alterações da contractilidade segmentar. Foi evidenciado um ligeiro compromisso da função sistólica global do ventrículo esquerdo (fracção de ejeção = 54% , normal entre 58 a 76% ; volume sistólico = 93 mL , normal entre 73 a 129 mL). O ventrículo direito não apresentava alterações da dimensão ou função. Na RM foi feito também estudo de realce tardio com contraste e foi detectado realce mesomiocárdio ao nível dos segmentos basal e médio da parede ínfero-lateral (*figura 5*) e na porção apical dos músculos papilares. Notou-se ainda uma dilatação auricular ligeira.

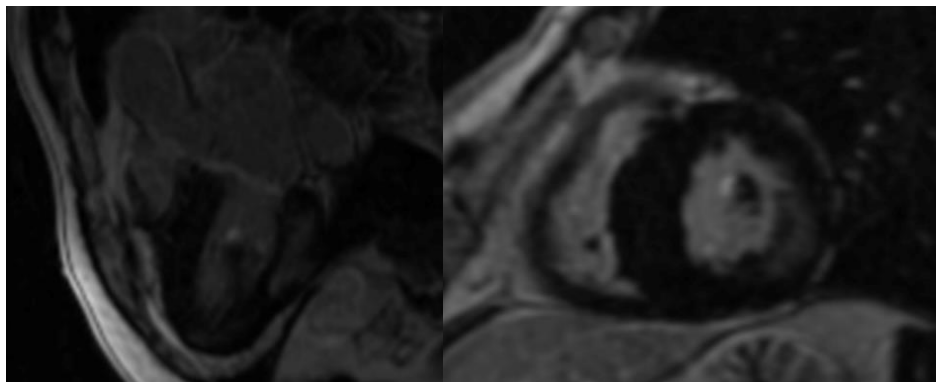


Figura 5 – Ressonância magnética cardíaca realizada em 2015, revelando realce tardio na parede inferolateral e no músculo papilar anterolateral, em eixo-longo de três câmaras modificado (esquerda) e eixo curto médio (direita)

Pela análise dos exames anteriores, tendo em conta o ECG, a evolução ecocardiográfica da espessura septal e a distribuição do realce tardio, suspeitou-se da presença de doença de Fabry, tendo sido feita a determinação da actividade enzimática da α -galactosidase A leucocitária (1 nmol/h/mg proteína, N: $36 - 80$) e plasmática ($0,4 \text{ nmol/h/mg}$ plasma, N: $6,0 - 19$), que revelou uma deficiência significativa. Foi também feito o doseamento urinário de globotriaosilceramida, que revelou um valor de $40 \text{ } \mu\text{g/mmol}$ creatinina (normal entre $0,87$ e 13). Deste modo, foi feita a genotipagem do gene *GLA* por PCR (*Polymerase Chain Reaction*), tendo sido identificada a mutação $c.337T>C$,

correspondendo a nível proteico à substituição da fenilalanina na posição 113 por leucina – F113L.

A presença da mutação foi confirmada na filha do doente, (*figura 6*) que apresentava uma actividade reduzida da α -galactosidase A leucocitária de 14 nmol/h/mg proteína e plasmática de 4,8 nmol/h/mg proteína. Realizou ECG e ecocardiograma, que não evidenciaram alterações.

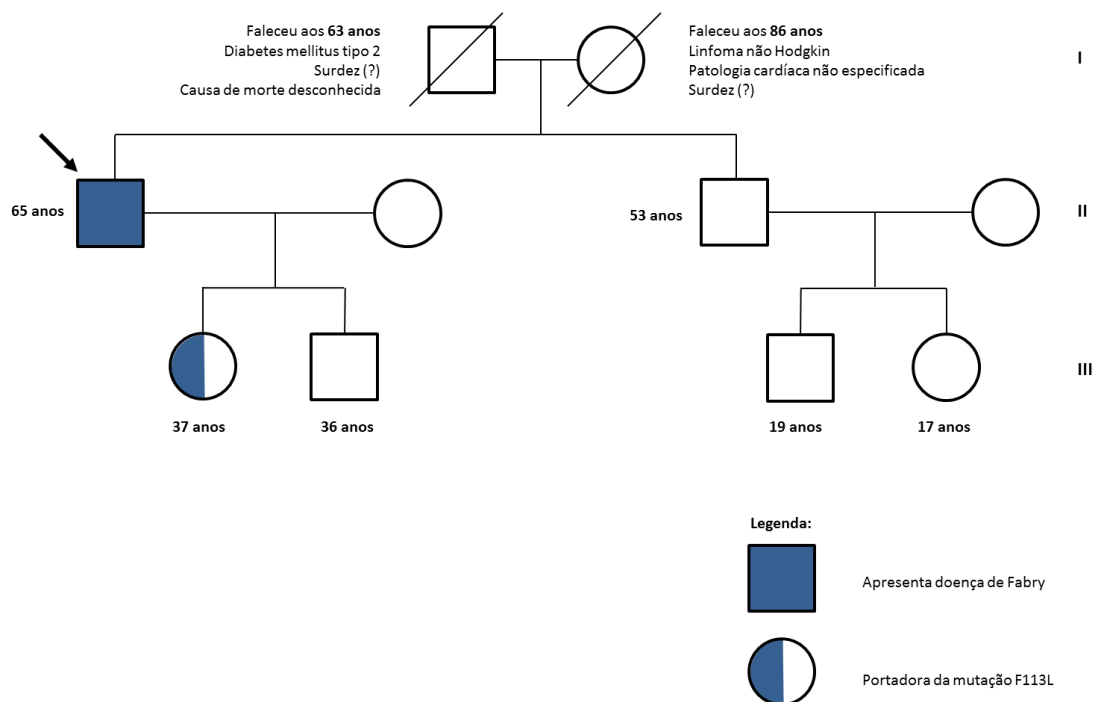


Figura 6 – Genograma da família do doente do caso clínico 1

O doente foi encaminhado para avaliação por outras especialidades, para aferição da existência de patologia em outros sistemas de órgãos.

No que diz respeito às manifestações neurológicas, o doente referia hipohidrose, negando intolerância ao calor e frio, assim como outros sintomas sugestivos de doença cerebrovascular ou neuropatia periférica. Ao exame objectivo obtido na consulta de Neurologia não foram encontradas alterações das funções superiores, pares cranianos, sensibilidade, motricidade, reflexos osteotendinosos, nem dos reflexos cutâneos. O doente realizou RM encefálica que não revelou alterações relevantes no contexto

clínico, tal como o Eco-Doppler dos vasos do pescoço e transcraniano. O doente realizou ainda uma electromiografia, também sem alterações.

Do ponto de vista da avaliação renal, o doente apresentava proteinúria ligeira (*tabela 1*) e não apresentava alterações imagiológicas na ecografia renal.

Parâmetro	Valor obtido	Valor de referência
Creatinina plasmática	1,0 mg / dL	0,7 – 1,2 mg / dL
Ureia plasmática	41 mg / dL	16 – 48 mg / dL
Sódio	142 mmol / L	135 – 145 mmol / L
Potássio	4,6 mmol / L	3,5 – 5,0 mmol / L
Cloro	105 mmol / L	95 – 108 mmol / L
Fósforo	3,3 mg / dL	2,5 – 4,5 mg / dL
Cálcio	9,3 mg / dL	8,1 – 10,2 mg / dL
Proteinúria 24h	162 mg / 24h ↑	< 150 mg / 24h
Depuração da creatinina 24h	99 mL / min	71 – 151 mL / min
Albuminúria 24h	50 mg / 24h ↑	0 – 30 mg / 24h
Creatininúria 24h	1,4 g / 24h	1,0 – 2,4 g / 24h
Albuminúria / Creatininúria	35,7 mg / g	30 – 300 mg / g

Tabela 1 – Análises laboratoriais realizadas a 19-10-2015

Na observação dermatológica não foram observados angioqueratomas, característicos da doença de Fabry.

Na observação por Otorrinolaringologia (ORL), o doente referiu acufenos esporádicos e diminuição da acuidade auditiva bilateralmente. Após exame objectivo e realização de timpanograma e audiogramas vocal e tonal, objectivou-se uma hipoacusia neurosensorial simétrica para frequências agudas.

Do ponto de vista gastrointestinal, o doente negou dor abdominal ou alterações do trânsito intestinal.

A nível oftalmológico, o doente apresentava ligeira diminuição da acuidade visual, porém sem *cornea verticilata* e sem alterações relevantes neste contexto clínico na tomografia de coerência óptica ou na angiografia fluoresceínica.

O doente foi também submetido a provas de função respiratória que não revelaram alterações.

Pelo diagnóstico de doença de Fabry com envolvimento cardíaco, o doente foi proposto para realização de terapêutica de substituição enzimática, tendo sido autorizado o tratamento pela Comissão Nacional de Doenças Lisossomais. Actualmente o doente não apresenta outras queixas *de novo*.

CASO CLÍNICO 2

Doente de 69 anos, do sexo masculino, raça negra, nacionalidade angolana, residindo em Luanda.

Antecedentes pessoais de HTA há cerca de 20 anos (medicado com bisoprolol 5 mg/dia e amlodipina 5 mg/dia), dislipidémia diagnosticada há cerca de um ano (medicado com rosuvastatina 5 mg/dia), hiperuricémia (medicado com alopurinol), síndrome do canal cárpico e doença renal crónica (DRC), sendo seguido em consulta de Nefrologia. O doente referia ter sido intervencionado cirurgicamente aos 18 anos a uma hérnia discal. Negava tabagismo ou hábitos alcoólicos significativos.

No que diz respeito à história familiar, o doente negou história de patologia cardíaca em idade jovem ou de morte súbita (*figura 7*).

O doente recorreu a consulta de Cardiologia em 2015 por palpitações, negando precordialgia, dispneia, dispneia paroxística nocturna, ortopneia, síncope e edemas. No que diz respeito a sintomas de outros sistemas, o doente referia acroparestesias bilateralmente nos membros superiores.

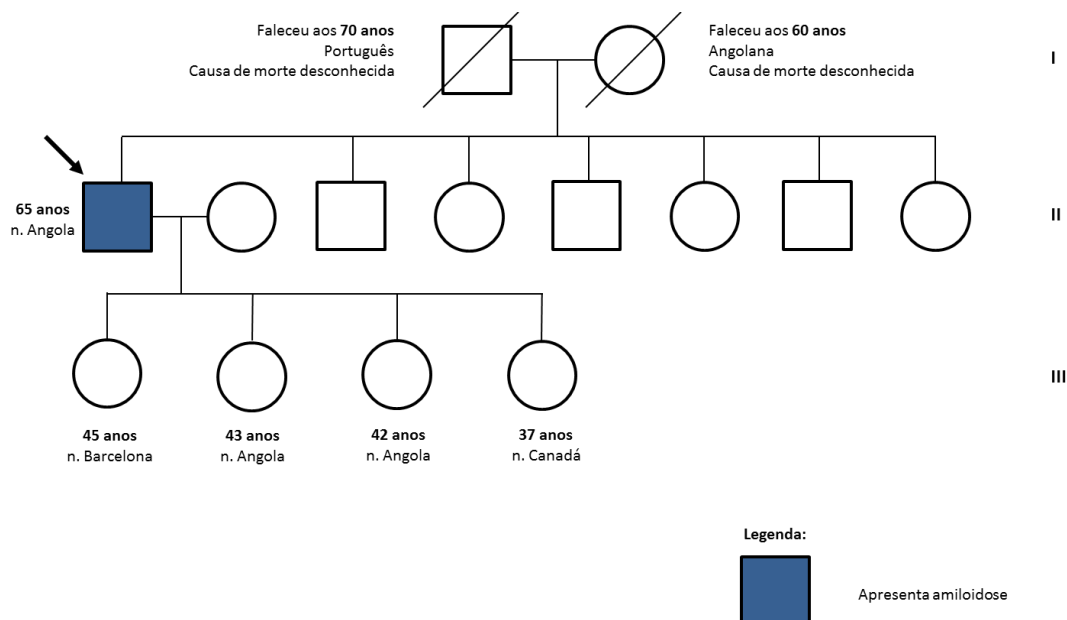


Figura 7 – Genograma da família do doente do caso clínico 2

Ao exame objectivo, o doente não apresentava alterações à auscultação cardiopulmonar, nem sinais de sobrecarga hídrica, nomeadamente edema. O abdómen não apresentava alterações. Apesar das queixas de parestesias, o exame neurológico não revelou quaisquer anomalias.

Foi realizado um ECG (*figura 8*), que evidenciou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 62 bpm, desvio esquerdo do eixo eléctrico, intervalo PQ = 166 ms, complexos QRS estreitos, sem critérios de hipertrofia ventricular esquerda e elevação do ponto J em 2 mm em V1 e V2.

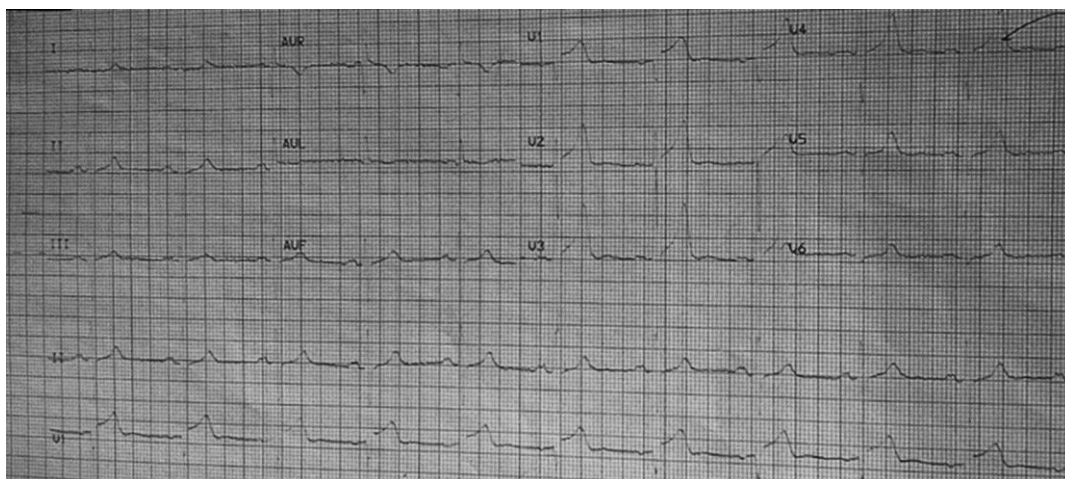


Figura 8 – ECG realizado em 2015

O doente realizou em Abril de 2015 um Holter de 24 horas (*figura 9*) que revelou ritmo sinusal, com uma frequência cardíaca média de 78 bpm, aumento do tempo de condução auriculoventricular (intervalo PQ = 0,22 segundos), 37 sístoles prematuras ventriculares e uma salva de 6 complexos QRS, com traçado sugestivo de episódio de fibrilhação auricular com condução aberrante.

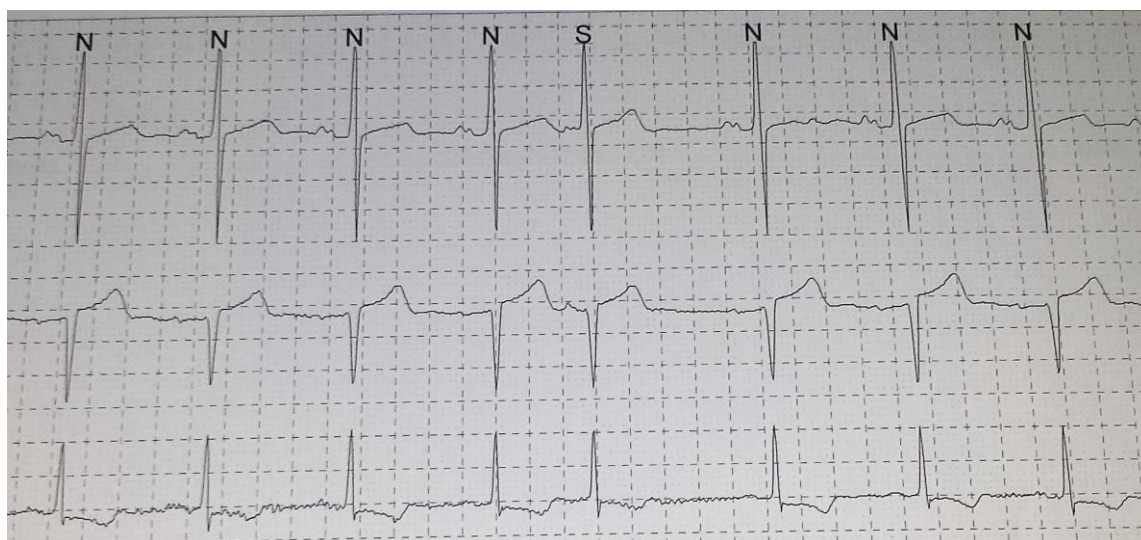


Figura 9 – Holter realizado em Abril de 2015, revelando sístole prematura auricular (S)

No mesmo mês foi realizado um ecocardiograma transtorácico que mostrou um ventrículo esquerdo não dilatado de paredes hipertrofiadas (septo interventricular de 18 e parede posterior de 13 mm), fracção de ejeção do ventrículo esquerdo de 47% (normal acima de 50%), razão E/A da válvula mitral = 2,4 (normal entre 0,75 e 1,5), relação volume/área da aurícula esquerda = 46 mL/m² (normal entre 14,9 e 40,3 mL/m²) e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) = 56 mmHg (hipertensão arterial pulmonar ligeira).

Em Maio de 2015, foi realizada uma RM cardíaca (*figuras 10 e 11*) que revelou um padrão de miocardiopatia hipertrófica assimétrica, com 20 mm de espessura máxima septal, hipocinésia septal e realce tardio extenso e difuso das paredes anterior e lateral. Os restantes achados eram sobreponíveis ao ecocardiograma.

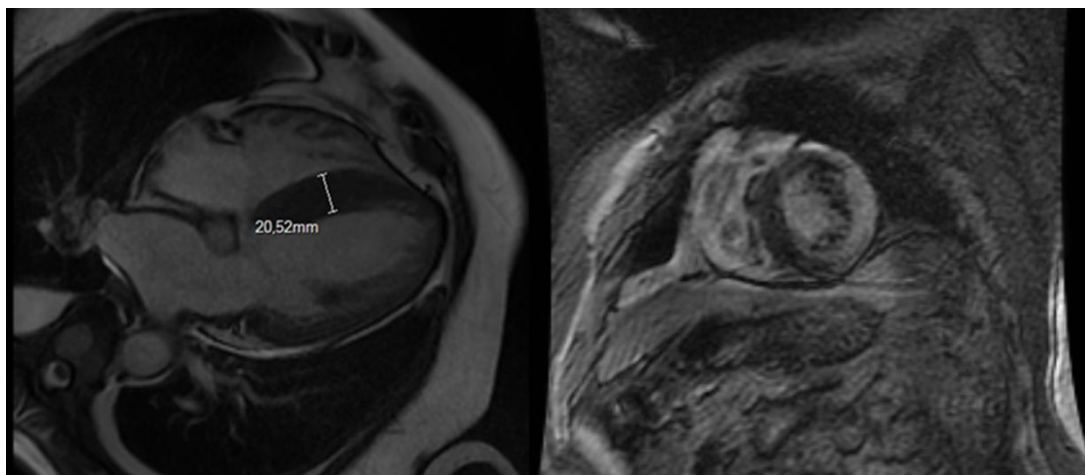


Figura 10 – RM cardíaca realizada em Maio de 2015: corte de quatro câmaras em cine SSFP, com IVSd = 20,54 mm (esquerda) e corte de eixo-curto demonstrando realce tardio extenso nas paredes ântero-lateral e ínfero-lateral do ventrículo esquerdo e no ventrículo direito (direita)

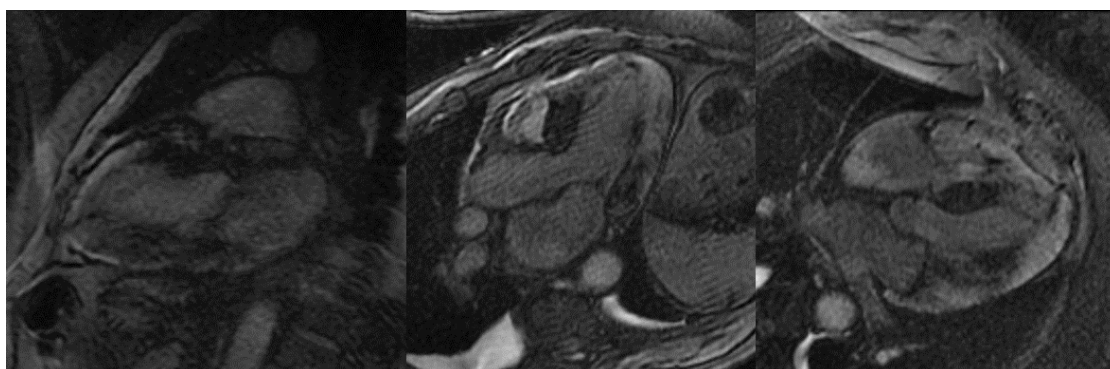


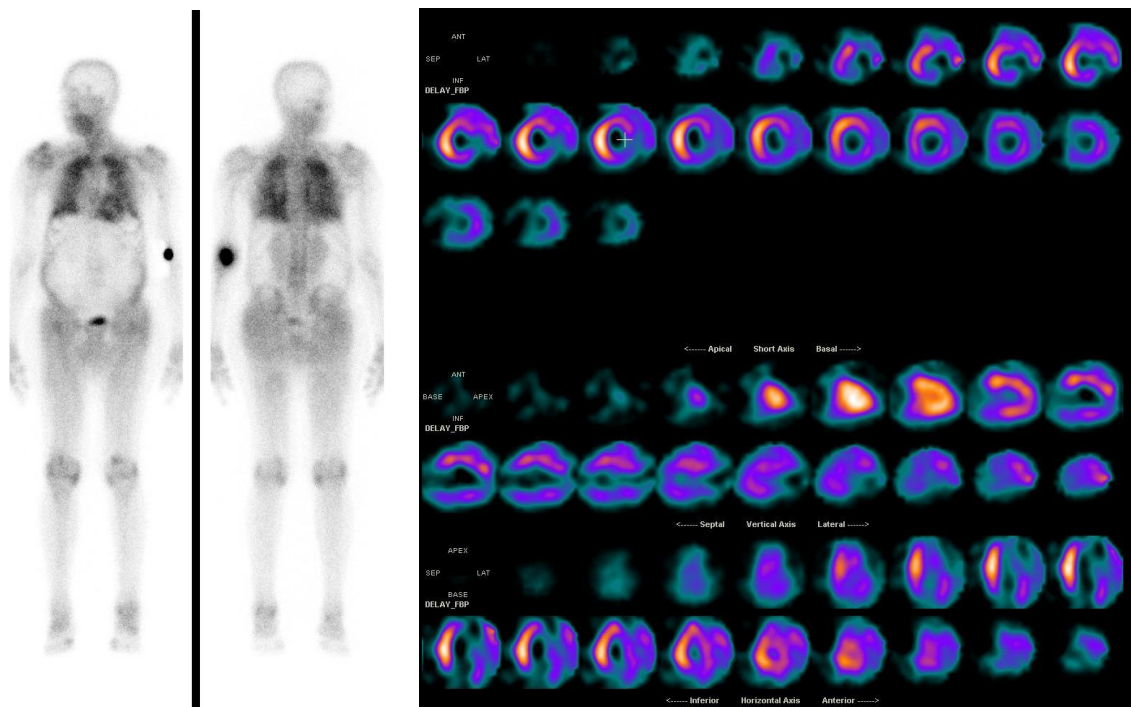
Figura 11 – RM cardíaca realizada em Maio de 2015: corte de duas (esquerda), três (meio) e quatro (direita) câmaras, evidenciando realce tardio no septo, paredes anterior e ínfero-lateral e ântero-lateral do ventrículo esquerdo e no ventrículo direito

Parâmetro	Valor obtido	Valor de referência
Hemoglobina	12,5 g / dL	11,5 – 18,0 g / dL
Creatinina plasmática	1,7 mg / dL ↑	0,7 – 1,2 mg / dL
Ureia plasmática	65 mg / dL ↑	16 – 48 mg / dL
Sódio	145 mmol / L	135 – 145 mmol / L
Potássio	4,6 mmol / L	3,5 – 5,0 mmol / L
Cloro	108 mmol / L	95 – 108 mmol / L
Fósforo	3,6 mg / dL	2,5 – 4,5 mg / dL
Cálcio	8,8 mg / dL	8,1 – 10,2 mg / dL
NT pro-BNP	1992 pg / mL ↑	< 227 pg / mL
Proteinúria 24h	650 mg / 24h ↑	< 150 mg / 24h
Depuração da creatinina 24h	84,8 mL / min	71 – 151 mL / min

Tabela 2 – Análises laboratoriais realizadas a 01-07-2016

Analiticamente, o doente apresentava proteinúria, acompanhada de um ligeiro aumento da creatinina e ureia plasmáticas. Para além disto, tinha um valor elevado de NT pro-BNP (*tabela 2*).

Pela análise dos exames anteriores e dos antecedentes pessoais, foi pedido simultaneamente estudo genético e cintigrafia cardíaca com DPD (3,3-difosfo-1,2-ácido propanodicarboxílico). O estudo nuclear com DPD revelou maior captação do radionuclídeo a nível cardíaco, pulmonar, renal, deltoideu, glúteo e abdominal (*figura 12*). Na reconstrução tomográfica é evidente uma maior captação na parede livre do ventrículo direito e septo interventricular apical e médio (*figura 13*). O estudo genético detectou, em heterozigotia, no gene que codifica a transtirretina (*TTR*), a mutação patogénica c.424G>A, que a nível proteico corresponde à substituição de um aminoácido de valina por isoleucina na posição 142, Val142Ile.



Figuras 12 e 13 – Cintigrafia com DPD: vista de corpo inteiro (esquerda) e reconstrução tomográfica do miocárdio (direita)

Actualmente o doente não apresenta outras queixas *de novo*.

DISCUSSÃO

Etiologia e patogénese

Existem várias causas para a hipertrofia ventricular esquerda, sendo por isso necessário perceber, numa primeira fase, se cumpre critérios para miocardiopatia hipertrófica e, confirmando-se a última, se é sarcomérica ou não (*tabela 3*).

HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA	
Hipertrofia ventricular esquerda compensatória fora do contexto de miocardiopatias	Estenose aórtica Hipertensão arterial Coarctação da aorta Membranas aórticas supra ou infravalvulares “Coração de desportista”
Miocardiopatia hipertrófica sarcomérica	Associada a mutações genéticas, de transmissão autossómica dominante, de componentes do sarcómero: MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, TNNI3...
Doenças do armazenamento	Doenças do armazenamento do glicogénio: doença de Pompe, doença de Forbes... Doença de Fabry
Doenças sindromáticas	Síndrome de Noonan Ataxia de Friedreich Síndrome de Beckwith-Wiedmann Síndrome de Swyer Síndrome LEOPARD
Doenças infiltrativas	Amiloidose Hemocromatose Sarcoidose

Tabela 3 – Diagnóstico diferencial da hipertrofia ventricular esquerda^{1,5}

O diagnóstico etiológico é feito através da história clínica do doente e de exames complementares de diagnóstico. A história familiar é particularmente relevante nas doenças genéticas hereditárias, tais como as miocardiopatias sarcoméricas, as doenças sindromáticas, as patologias do armazenamento, a hemocromatose e a amiloidose hereditária. No que diz respeito este aspecto, é importante fazer uma árvore genealógica para inferir sobre o possível mecanismo de transmissão, saber a idade de início de manifestação da doença, história de morte súbita cardíaca e outros sintomas que possam ser relevantes para o diagnóstico etiológico.⁶

No primeiro caso clínico descrito, a doença de Fabry era a causa da miocardiopatia hipertrófica. Esta doença é causada por um défice da actividade da enzima lisossomal α -galactosidase A, responsável pela hidrólise do terminal α -galactosil dos glicolípidos e glicoproteínas. Na ausência de uma actividade adequada desta hidrolase, há uma acumulação de um glicolípido designado globotriaosilceramida no endotélio, nas células musculares lisas, nos cardiomiócitos, no tecido cardíaco de condução e nos fibroblastos.³ Esta situação, cuja fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida, leva a mecanismos inflamatórios e neuro-hormonais que originam disfunção vascular e celular, com consequente isquémia, hipertrofia e fibrose tecidual.⁵ A nível cardíaco, a acumulação deste glicolípido pode interagir directamente com os componentes da membrana celular e interferir com a propagação do potencial de acção.⁷ A doença de Fabry é causada por mutações no gene *GLA*, locus Xq22.1, estando descritas mais de 500 mutações associadas à doença, entre elas a mutação c.337T>C, que condiciona a alteração F113. Sendo uma doença de hereditariedade ligada ao cromossoma X, as mulheres heterozigóticas para a mutação em questão podem ou não manifestar a doença, dependendo dos processos de inactivação aleatória dos cromossomas X. No sexo masculino e nas mulheres homozigóticas, a penetrância é completa.

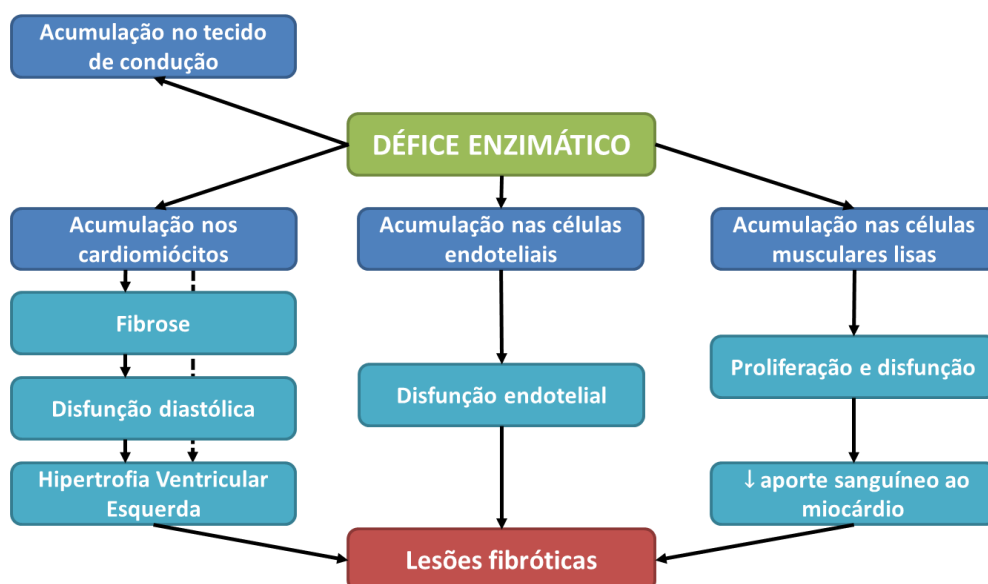


Figura 14 – Fisiopatologia das manifestações cardíacas da doença de Fabry⁷

No segundo caso clínico, o doente apresentava miocardiopatia hipertrófica secundária a amiloidose hereditária. A amiloidose refere-se a um conjunto de doenças caracterizadas pela deposição de proteínas fibrilares insolúveis, denominadas amilóides. Estas apresentam uma conformação anómala em folhas β -pregueadas colocadas antiparalelamente, tornando-se resistentes à proteólise e originam, no local de deposição, *stress* oxidativo, disrupção mecânica e lesão tecidual⁸. Existem várias causas para a amiloidose, sendo as mais comuns:

- Amiloidose por cadeias leves (AL): é a forma mais agressiva e é causada por deposição de cadeias leves de imunoglobulinas, secundárias a uma discrasia plasmocitária, havendo envolvimento cardíaco em cerca de 50% destes doentes.
- Amiloidose hereditária por mutação no gene da transtirretina (TTR), *locus* 18q12.1: trata-se de uma doença com transmissão autossómica dominante que se manifesta normalmente entre a 3ª e 5ª década de vida em pessoas originárias de focos endémicos em Portugal ou no Japão; para pessoas nascidas noutras áreas do globo, tende a manifestar-se mais tarde.⁴ A TTR é uma proteína produzida no fígado que, quando mutada, tende a depositar-se no coração, tecido nervoso, renal e gastrointestinal. A mutação mais frequente da proteína TTR é a Val122Ile, que está mais associada ao fenótipo cardíaco da doença (isto é, a doença manifesta-se predominantemente com envolvimento cardíaco) estando esta mutação presente em cerca de 5% da população em algumas áreas da África Ocidental.⁴
- Amiloidose senil (SA): apresenta um curso indolente e é uma doença relacionada com a idade, manifestando-se também mais frequentemente após a 6ª década de vida. Resulta da deposição de TTR que, apesar de transcrita normalmente, apresenta alterações pós-translacionais que a tornam insolúvel.
- Amiloidose secundária (AA): resulta de situações inflamatórias crónicas, sendo raro o envolvimento cardíaco (em menos de 5% dos doentes).

A deposição extracelular de amilóide no coração provoca espessamento do miocárdio, tornando-o menos complacente, desenvolvendo-se disfunção diastólica. A perpetuação desta situação leva a lesão miocárdica e a fibrose, podendo desenvolver-se disfunção sistólica a longo prazo. Para além do envolvimento miocárdico, pode haver deposição amilóide no tecido de condução cardíaco e na microvasculatura coronária.⁸

Manifestações clínicas

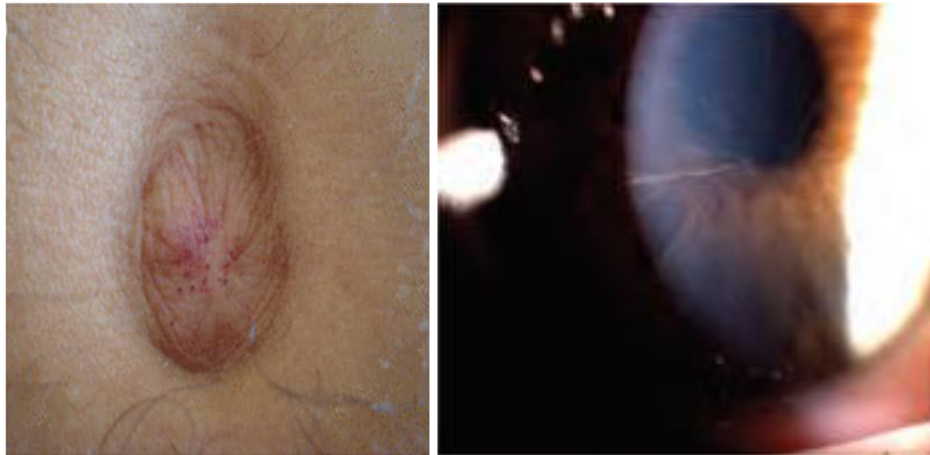
No que diz respeito às manifestações clínicas da miocardiopatia hipertrófica, o espectro é muito variado: (1) assintomáticos; (2) manifestações de insuficiência cardíaca, tais como dispneia, palpitações, síncope e ao exame objetivo edema, ingurgitamento jugular, terceiro e quarto sons à auscultação cardíaca; (3) manifestações arrítmicas, tais como palpitações, síncope, fenómenos tromboembólicos e ao exame objetivo pulso arritmico; (4) impulso apical sustido e aumentado e onda *a* proeminente no pulso jugular; (5) obstrução na câmara de saída do ventrículo esquerdo, que pode manifestar-se com sintomas de baixo débito, precordialgia, sopro sistólico no foco aórtico (a sua intensidade aumenta com manobras que reduzem a pré-carga⁵) e pulso bisférico; (6) morte súbita, que pode ser a manifestação inaugural da doença.

No entanto, para além das manifestações cardíacas, podem estar associados outros achados não relacionadas com a miocardiopatia em si, mas sim com a doença causadora da hipertrofia miocárdica.

No que diz respeito à doença de Fabry, é possível descrever um fenótipo clássico e variantes atípicas da doença. Na sua forma clássica, a actividade enzimática está reduzida a menos de 1% do normal, tendo a doença início na infância ou adolescência e, para além do envolvimento cardíaco, apresenta as seguintes manifestações^{2,9}:

- Neuropatia periférica: dores nas extremidades, hipo-hidrose
- Lesões cutâneas: *angiokeratoma corporis diffusum*, que surge sob a forma de pápulas, mais frequentemente na região inguinal, coxa e região umbilical, que tendem a aumentar em número com o avançar da idade e são mais frequentes em homens
- Envolvimento oftalmológico: opacidades corneanas (*cornea verticillata*)
- Problemas psiquiátricos: síndrome depressivo
- Envolvimento ORL: perda de acuidade auditiva e acufenos
- Dismotilidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, distensão abdominal e náuseas

- Envolvimento renal: proteinúria, que normalmente evolui para DRC terminal
- Doença vascular: cerca de 50% dos doentes com DRC têm também hipertensão arterial; dilatação da raiz da aorta; acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral
- Doença pulmonar: bronquite crónica, sibilância e dispneia



Figuras 15 e 16 – Angioqueratomas na região umbilical³ e *cornea verticillata*²

No primeiro caso clínico o doente negava sintomatologia cardíaca que pudesse fazer suspeitar de uma miocardiopatia hipertrófica (havendo apenas evidência imagiológica de patologia cardíaca) assim como a maioria dos sintomas característicos de doença de Fabry referidos anteriormente, referindo apenas hipo-hidrose e diminuição da acuidade auditiva que, neste caso, é questionável que esteja relacionada com a doença de Fabry. Também é frequente os doentes com a variante cardíaca da doença apresentarem proteinúria, o que era o caso. Para além disto, o diagnóstico de doença de Fabry foi feito na 7ª década de vida e a actividade da α -galactosidase era superior a 1%, pelo que pode dizer-se que o doente apresentava uma forma atípica da doença, neste caso, a variante cardíaca.

Manifestações	Variante clássica	Variante renal	Variante cardíaca
Início dos sintomas	4 – 8 anos	> 25 anos	> 40 anos
Sobrevida média	41 anos	> 60 anos	> 60 anos
Angioqueratomas	++	-	-
Acroparestesias	++	+ / -	-
Anidrose	++	+ / -	-
Opacidades corneanas	+	-	-
Sistema Cardiovascular	HVE / Isquémia	HVE	HVE / Miocardiopatia
Sistema Nervoso Central	AIT / AVC	-	-
Envolvimento renal	Doença Renal Terminal	Doença Renal Terminal	Proteinúria
Actividade enzimática α -Gal A	< 1%	> 1%	> 1%

Tabela 4 – Variantes da doença de Fabry⁹ (HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda, AIT – Acidente Isquémico Transitório, AVC – Acidente Vascular Cerebral, α -Gal A – α -galactosidase A)

A amiloidose também é uma doença com envolvimento sistémico, sendo necessário atentar nos seguintes sistemas:⁴

- Digestivo: o envolvimento gastrointestinal pode resultar de infiltração na mucosa ou neuromuscular e de neuropatia autonómica extrínseca, podendo originar má-absorção, hemorragia digestiva, dismotilidade gastrointestinal e enteropatia com hipoproteinémia.
- Renal: síndrome nefrótica, proteinúria assintomática e DRC.
- Nervoso: os sintomas podem surgir quer por neuropatia periférica (hipostesia, parestesias e dor neuropática), quer por deposição amilóide no sistema nervoso central, podendo esta ser responsável por quadros demenciais. Pode também originar síndrome do canal cárpico por compressão do nervo mediano. No que diz respeito à neuropatia autonómica, os sintomas mais frequentes são os de dismotilidade gastrointestinal e de disfunção vesical.

O doente do segundo caso clínico era portador da mutação Val142Ile, pelo que não é de estranhar a escassez de sinais de envolvimento de outros sistemas, referindo apenas parestesias das extremidades dos membros superiores e síndrome do canal cárpico. Normalmente, quando os doentes com a mutação Val142Ile têm manifestações extracardíacas, estas resumem-se apenas a síndrome do canal cárpico¹⁰. Analiticamente, o doente tinha também uma ligeira alteração das provas da função renal, o que poderia fazer pensar na presença de depósitos amilóides nos rins. Contudo, o doente tem HTA com cerca de 20 anos de evolução, que também pode ser causa de DRC.

Mutação na TTR	Variante da amiloidose familiar	Fenótipo
Val30Met	Neuropatia amilóide tipo I – Portugal, Suécia, Japão	Síndrome do canal cárpico Obstipação Opacidades vítreas Nefropatia
Ile84Ser	Neuropatia amilóide tipo II – Alemanha, Suíça	Polineuropatia sensitivo-motora Miocardiopatia
Val142Ile	Amiloidose cardíaca	Cardiomegália Perturbações da condução Arritmias Insuficiência Cardíaca Morte súbita
Asp18Gly	Amiloidose do sistema nervoso central	Demência Ataxia Espasticidade Crises convulsivas Hemorragia intracraniana Hidrocefalia

Tabela 5 – Variantes da amiloidose familiar⁴

Exames Complementares de Diagnóstico

A electrocardiografia faz parte da avaliação inicial destes doentes, uma vez que quase todos os doentes com miocardiopatia hipertrófica apresentam alterações, algumas delas potencialmente fatais. Porém, as apresentações electrocardiográficas da doença não são específicas e podem ser heterogéneas. Os principais achados são: (1) critérios de voltagem de hipertrofia ventricular esquerda; (2) alterações da onda P, sugerindo

dilatação auricular esquerda; (3) desvio esquerdo do eixo eléctrico; (4) arritmias supraventriculares e ventriculares; (5) ondas Q patológicas, particularmente nas derivações inferiores e laterais; (6) alterações inespecíficas da repolarização; (7) padrão de síndrome Wolf-Parkinson-White (pode surgir em algumas situações, como a doença de Danon e deficiência de PRKAG2³).

Na doença de Fabry, as alterações mais frequentes são a presença de critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda, encurtamento da onda P (um dos primeiros sinais do envolvimento cardíaco) e do intervalo PR, padrões de bloqueios de ramo, alterações ST-T com supra e infradesnívelamento do segmento ST ou inversão da onda T, bloqueio auriculoventricular (AV) de 1º grau nos doentes com mais tempo de evolução, fibrilhação auricular e taquicardia ventricular não sustentada. A presença de alterações ST-T na doença de Fabry pode ser indicativa do grau de fibrose miocárdica e, consequentemente, um indicador do risco de desenvolvimento de arritmias.⁷ O electrocardiograma do doente do caso clínico tinha como principais alterações a presença de uma onda Q patológica em aVL, critérios de voltagem para HVE e uma perturbação inespecífica da condução, que são achados consistentes com a patologia em questão, porém inespecíficos.

Na amiloidose cardíaca as alterações electrocardiográficas mais frequentes são: complexos QRS de baixa voltagem (menos de um terço dos doentes com amiloidose familiar tem este achado no electrocardiograma¹¹), complexos QRS alargados, má progressão das ondas R, presença de complexos QS, alterações ST-T sugestivas de isquémia, fibrilhação auricular e bloqueios auriculoventriculares.^{2,8,10} No Holter do doente do segundo caso clínico o tempo de condução aurículo-ventricular encontrava-se aumentado e detectaram-se perturbações da condução, mais uma vez achados consistentes com amiloidose, embora pouco específicos.

Achados electrocardiográficos	Diagnósticos a serem considerados
P-R curto / pré-excitação	Doença de Danon Mutações no gene PRKAG2 Doença de Fabry Doença mitocondrial
Bloqueio auriculoventricular	Amiloidose Doença de Fabry de longa evolução Doença de Danon Miocardite Aguda
Critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda com critérios de Sokolow-Lion > 100 mm	Doença de Danon Doença de Pompe
Complexos QRS de baixa voltagem / voltagem normal, apesar de aumento da espessura ventricular esquerda	Amiloidose

Tabela 6 – Relação entre achados electrocardiográficos em doentes com miocardiopatia hipertrófica e possíveis diagnósticos etiológicos¹¹

Regra geral, o diagnóstico inicial de miocardiopatia hipertrófica é feito pela ecocardiografia, que permite obter dados sobre a morfologia e função cardíacas. Porém, não permite distinguir entre situações de hipertrofia dos cardiomiócitos e condições em que o aumento da massa e espessura ventriculares é feito à custa de infiltração intersticial ou acumulação intracelular de metabolitos.¹²

Por definição, na miocardiopatia hipertrófica sarcomérica a espessura ventricular excede os 15 mm e é mais frequentemente assimétrica, envolvendo com maior frequência o septo interventricular, podendo, mais raramente, também afectar o segmento pósterolateral e a região apical.¹² Na presença de uma hipertrofia miocárdica simétrica devem ser tidas em conta outras etiologias. Também pode ser visível uma obstrução da câmara de saída do ventrículo esquerdo, em cerca de 20-30% dos doentes com hipertrofia sarcomérica e mais raramente nalguns fenocópias, como a doença de Fabry.¹³ Esta obstrução pode originar um gradiente de pressões assinalável, considerando-se clinicamente significativo se superior a 30 mmHg.⁵ Nesta patologia é ainda frequente detectar-se a presença de dilatação auricular.

Do ponto de vista da função, o mais frequente é encontrar-se disfunção diastólica (fracção de ejeção normal, com ventrículo esquerdo de dimensões normais, reversão do rácio E/A) numa fase inicial, podendo progredir para disfunção sistólica (diminuição da fracção de ejeção) em cerca de 5-10% dos doentes^{8,14}.

Na doença de Fabry, é mais frequente a presença de uma hipertrofia ventricular esquerda não obstrutiva, com um ligeiro aumento da espessura telediastólica da parede.¹³ Para além disto, há frequentemente envolvimento do ventrículo direito e dos músculos papilares.² Normalmente há preservação da função sistólica com um compromisso ligeiro da função diastólica.¹² No doente do primeiro caso clínico, a marcha diagnóstica da hipertrofia ventricular foi despoletada pelos achados ecocardiográficos, com a particularidade de em 2015 ter sido detectada uma hipertrofia septal associada a dilatação biauricular, que não se verificou no ecocardiograma de 2010. Tratando-se de achados suspeitos, procedeu-se à realização de mais exames complementares.

Na amiloidose cardíaca é frequentemente observável um espessamento quer da parede ventricular esquerda, quer da direita, com ventrículos de dimensões normais, preservação da fracção de ejeção e dilatação biauricular. Nas doenças infiltrativas como a amiloidose, ao invés da reversão do rácio E/A, pode observar-se, pelo contrário, um aumento acentuado deste parâmetro (padrão restritivo).¹⁴ Por vezes, também se podem encontrar espessamentos valvulares e dos músculos papilares, assim como derrames pericárdicos de pequenas dimensões. Apesar de ser um achado inespecífico, os ventrículos podem ter uma aparência granular.⁸ No ecocardiograma do segundo caso clínico, detectaram-se hipertrofia ventricular com cavidades de dimensões normais, dilatação auricular, um aumento do rácio E/A e hipertensão arterial pulmonar, o que é consistente com a presença de amiloidose.

Achados ecocardiográficos	Diagnósticos a serem considerados
Aumento da espessura do septo interauricular	Amiloidose
Aumento da espessura das válvulas auriculoventriculares	Amiloidose Doença de Fabry
Aumento da espessura da parede livre do ventrículo direito	Amiloidose Doença de Fabry Miocardite
Derrame pericárdico ligeiro / moderado	Amiloidose Miocardite
Aspecto granulado do miocárdio ventricular	Amiloidose
Hipertrofia ventricular esquerda concêntrica	Glicogenose Doença de Fabry
Hipertrofia ventricular esquerda concêntrica extrema	Doença de Danon Doença de Pompe
Hipocinésia global	Doença de Fabry Doença mitocondrial Amiloidose por mutações na TTR Mutações do gene PRKAG2 Doença de Danon Miocardite Miocardiopatia Hipertrófica Sarcomérica de longa evolução

Tabela 7 – Relação entre achados ecocardiográficos em doentes com miocardiopatia hipertrófica e possíveis diagnósticos etiológicos¹¹

A RM cardíaca tem grande valor no estudo da miocardiopatia hipertrófica, pois relativamente ao ecocardiograma, tem melhor resolução de imagem para caracterização da hipertrofia miocárdica e tem a capacidade de evidenciar zonas de fibrose, através da administração de um contraste, o gadolínio. Este não é captado pelos miócitos; todavia, em situações de expansão do espaço extracelular, seja por fibrose ou por deposição amilóide, há uma captação de contraste nas zonas afectadas — realce tardio.¹⁵

No caso da doença de Fabry, as imagens de realce tardio revelam zonas de fibrose miocárdica localizadas mais frequentemente nos segmentos basal inferior e pósterolateral.^{2,13} A RM cardíaca do primeiro doente revelou hipertrofia assimétrica do septo interventricular e um ligeiro compromisso da função sistólica. Para além disso, o estudo contrastado revelou realce tardio nas porções basal e média da parede infero-lateral, que já é mais típico da doença de Fabry.

Na amiloidose, a RM cardíaca é igualmente útil, uma vez que, mesmo em doentes assintomáticos, permite revelar a existência de envolvimento cardíaco, através do estudo com contraste, com um realce tipicamente transmural ou subendocárdico, difuso e não relacionado com apenas um território vascular.^{8,13} A RM cardíaca do segundo doente revelou fibrose miocárdica extensa, que apoiou a suspeita de miocardiopatia hipertrófica não sarcomérica.

Achados na ressonância magnética cardíaca	Diagnósticos a serem considerados
Reforço de contraste posterolateral + hipertrofia concêntrica	Doença de Fabry
Reforço de contraste difuso subendocárdico	Amiloidose
Avidez miocárdica intensa de contraste	Amiloidose

Tabela 8 – Relação entre achados na ressonância magnética cardíaca em doentes com miocardiopatia hipertrófica e possíveis diagnósticos etiológicos¹¹

Nos casos em estudo, para além de uma rigorosa caracterização do envolvimento cardíaco, foram necessários exames complementares mais específicos para fazer o diagnóstico etiológico definitivo.

No caso da doença de Fabry, fez-se a determinação da actividade da α -galactosidase A plasmática e leucocitária, sendo que um valor inferior ao normal é sugestivo desta patologia. Nos homens doentes, por se encontrarem em hemizigotia, os resultados desta análise são mais sensíveis. Nas mulheres, a interpretação do resultado pode ser mais difícil, uma vez que a actividade enzimática pode ser normal ou ligeiramente inferior ao normal em cerca de um terço das doentes.² A confirmação da existência da mutação causadora da doença pode ser feita através do estudo genético por PCR. Numa família, se já houver um caso conhecido, o estudo genético deve ser direccionado para a mutação em questão e os familiares directos, mesmo assintomáticos, podem ser rastreados para a mesma. Dada a elevada acuidade diagnóstica destes testes, regra geral uma biópsia endomiocárdica, onde se veriam depósitos de globotriaosilceramida nos cardiomiócitos, não é necessária na suspeita de doença de Fabry.

No que diz respeito à amiloidose cardíaca, o método *gold-standard* é a biópsia endomiocárdica, com uma sensibilidade que ronda os 100%. Porém, se os achados nos restantes exames auxiliares de diagnóstico forem sugestivos de amiloidose, é possível chegar ao diagnóstico através de biópsia noutras localizações, como a gordura abdominal. Esta identifica proteínas amilóides em cerca de 70% dos doentes com amiloidose relacionada com a TTR.¹⁵ Na análise da biópsia, é possível detectar os depósitos amilóides através da coloração com vermelho-do-Congo. É de ressaltar que nenhum dos exames complementares acima designados permite fazer uma distinção adequada entre as várias etiologias da amiloidose. Neste sentido, pode fazer-se uma cintigrafia com DPD, uma vez que este componente tem uma elevada avidéz para a TTR, não positivando em casos de amiloidose por cadeias leves.¹⁵

Terapêutica

A terapêutica de eleição para a doença de Fabry é a reposição enzimática com preparações de algalidase alfa ou beta, de administração endovenosa a cada duas semanas. Vários estudos atestam a eficácia deste tratamento, uma vez que reduz o risco de eventos cardiovasculares major, melhora a função cardíaca, aumenta a tolerância ao exercício, estabiliza a função renal e melhora a dor neuropática. Um dos aspectos mais importantes no sucesso do tratamento é o diagnóstico precoce e a introdução atempada da terapêutica, visto que a lesão tecidual uma vez estabelecida não é reversível.²

O tratamento farmacológico da amiloidose associada à TTR pode passar pelo uso de fármacos anti-inflamatórios, recentemente aprovados, como o diflunisal e o tafamidis que estabilizam a forma tetramérica da TTR, inibindo a monomerização da TTR, condição necessária para a deposição amilóide.⁸ Outros fármacos ainda em estudo para o tratamento desta patologia são a epigallocatequina-3-galato, a doxiciclina e o resveratrol.¹⁵ O tratamento não farmacológico consiste no transplante hepático com ou sem transplante cardíaco associado. Na maioria das vezes, o transplante hepático é curativo sendo que, porém, estão descritos alguns casos em que, após o transplante hepático, continua a haver deposição de proteínas amilóides *wild-type* no coração.¹⁶

CONCLUSÃO

A miocardiopatia hipertrófica é uma entidade com um vasto diagnóstico diferencial, que é importante conhecer para saber interpretar e integrar os dados fornecidos quer pelo doente, quer pelos exames auxiliares de diagnóstico. Os dois casos clínicos apresentados ilustram este aspecto e mostram que a miocardiopatia hipertrófica não sarcomérica não se esgota normalmente nos seus aspectos cardíacos, podendo ser também a manifestação de uma patologia multissistémica, como a amiloidose familiar ou a doença de Fabry.

A importância do índice de suspeição para estes diagnósticos prende-se com o facto de poderem, nalguns casos, ter uma terapêutica dirigida capaz de estabilizar a progressão da doença, que tem maior eficácia quando aplicada precocemente, o que pode ser determinante na qualidade de vida e prognóstico destes doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elliot P, Anastasakis A, Borger M, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege A, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna W, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper P, Pieske B, Rapezzi P, Rutten F, Tillmanns C, Watkins H (2014) ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *European Heart Journal* 35:2733-2779
2. Yousef Z, Elliott P, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, Namdar M, Weidemann F (2013) Left Ventricular Hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *European Society of Cardiology* 34:802-808
3. Nagueh S (2014) Anderson-Fabry Disease and Other Lysosomal Storage Disorders. *Circulation* 130:1081-1090.
4. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Familial Transthyretin Amyloidosis. 2001 Nov 5 [Updated 2012 Jan 26]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016
5. Houston B, Stevens G (2014) Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 8(S1):53-65.
6. Lopes L, Elliot P (2013) New approaches to the clinical diagnosis of inherited heart muscle disease. *Heart* 99: 1451-1461
7. Namdar M (2016) Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 3:7
8. Bejar D, Colombo P, Latif F, Yuzepolskaya M (2015) Infiltrative Cardiomyopathies. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 9(S2):29-38
9. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5 [Updated 2013 Oct 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016
10. Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M (2015) Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *International Heart Journal Association* 522-526

11. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio A, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott P (2013) Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 34 (19): 1448-1458
12. Losi M, Nistri S, Galderisi M, Betocchi S, Cecchi F, Olivotto I, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Andrea A, D'Errico A, Mele D, Sciomer S, Mondillo S (2010) Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovascular Ultrasound* 8:1-19
13. Pantazis A, Vischer A, Perez-Tome M, Castelletti S (2015) Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Research and Practice* 15:45-53
14. Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004. Chapter 4, Understanding the echocardiogram
15. Ruberg F, Berk J (2012) Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 126(10):1286-1300
16. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, Jaccard A (2013) Cardiac Amyloidosis: Updates in Diagnosis and Treatment. *Archives of Cardiovascular Disease* 106:528-540